

**ARZNEIMITTELWIRKSTOFFTRAEGER IN FOLIENFORM MIT INKORPORIERTEM WIRKSTOFF**

**Publication number:** DE2432925  
**Publication date:** 1976-01-22  
**Inventor:** FUCHS PETER DR; HILMANN JUERGEN  
**Applicant:** SCHERING AG  
**Classification:**  
- international: **A61K9/70; A61K9/70;** (IPC1-7): A61K9/70  
- european: A61K9/70B  
**Application number:** DE19742432925 19740705  
**Priority number(s):** DE19742432925 19740705

**Also published as:**

ES439159 (A)

BE831024 (A)

**Report a data error here**

Abstract not available for DE2432925

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

⑤①

Int. Cl. 2:

A 61 K 9-70

①⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 32 925 A1

①①

# Offenlegungsschrift 24 32 925

②①

Aktenzeichen:

P 24 32 925.7

②②

Anmeldetag:

5. 7. 74

④③

Offenlegungstag:

22. 1. 76

③①

Unionspriorität:

③②

③③

③①

⑤④

Bezeichnung:

Arzneimittelwirkstoffträger in Folienform mit inkorporiertem Wirkstoff

⑦①

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑦②

Erfinder:

Fuchs, Peter, Dr.; Hilmann, Jürgen; 1000 Berlin

T 24 32 925 A1

2432925

4. Juli 1974

Arzneimittelwirkstoffträger in Folienform  
mit inkorporiertem Wirkstoff

---

Die Erfindung betrifft Arzneimittelwirkstoffträger in Folienform mit inkorporiertem Wirkstoff zur inneren und äußeren Anwendung.

Aus der belgischen Patentschrift sind Papierfolien bekannt, die mit Wirkstoff beschichtet zur oralen Anwendung geeignet sind. Die Folien bestehen aus in Wasser unlöslichen Cellulosefasern und einem wasserlöslichen Bindemittel. Als wasserlösliches Bindemittel wird vorzugsweise Carboxymethylcellulose-Natrium verwendet. Der Wirkstoff wird durch Auftropfen des gelösten Wirkstoffes, durch Aufstreuen des festen Wirkstoffes oder durch Durchziehen der Folie durch die Wirkstofflösung auf die Papierfolie gebracht. Das diskontinuierliche Verfahren der gesonderten Herstellung der Folie und Aufbringung des Wirkstoffes hat den Nachteil, daß die Dosierungsgenauigkeit nicht sehr gut ist, was bei den heute niedrig dosierten Wirkstoffen jedoch von großer Wichtigkeit ist. Ungenauigkeiten entstehen nicht nur bei dem Aufbringen des Wirkstoffes, sondern auch bei der Herstellung und Vorbehandlung des Trägers und durch Veränderungen bei der Lagerung des Trägermaterials. So hat es sich zum Beispiel gezeigt, daß

509884/0988

- 2 -

nach der Rezeptur der belgischen Patentschrift bei Verwendung von Folienziehmaschinen keine gleichmäßige Folienschicht entsteht und daß die Folie bei der Trocknung

schrumpft. Es ist jedoch leicht einzusehen, daß bei nicht einheitlichem Material auch die Wirkstoffaufnahme nicht gleichmäßig sein wird. Ein nur oberflächlich gebundener Wirkstoff kann außerdem bei der Handhabung der Folien, wie zum Beispiel bei der Verpackung, teilweise wieder abgelöst werden. Die als Bindemittel verwendete Natrium-Carboxymethylcellulose wird im Magen angelöst und setzt dabei die Carboxymethylcellulose frei, die den Wirkstoff teilweise einschließt und nur verzögert oder überhaupt nicht freigibt.

Es wurde nun gefunden, daß man Folien mit gleichbleibender Dicke und gleichmäßiger Wirkstoffverteilung erhält, wenn man Folien mit inkorporiertem Wirkstoff herstellt und Folienbildner verwendet, die in Wasser oder in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Bevorzugt geeignet sind Folienbildner, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen.

Als Folienbildner kommen zum Beispiel Poly-N-Vinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat, Methyl- und Äthylcellulose, vorzugsweise jedoch nichtionogene, wasserlösliche Hydroxyalkyläther der Cellulose, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und Methylhydroxypropylcellulose, in Betracht.

- 3 -

Dem Folienbildner können Füllstoffe und Wirkstoffe und zweckmäßigerweise eine geringe Menge eines Trennmittels zugesetzt werden.

Geeignete Trennmittel sind u.a. Polyoxyäthylenpolyoxypropylen-polymeres (PLURONIC F 68 <sup>(R)</sup>), Polyoxylstearate, Alkyl- bzw. Acylsubstituierte Polyadditionsprodukte des Äthylenoxids zum Beispiel CREMOPHOR EL <sup>(R)</sup>, Silikone und Silkontrennemulsionen, Glycerin, Propylenglykol und Metallseifen.

Als Füllstoffe sind zum Beispiel Cellulose, Zucker, wie zum Beispiel Lactose, Dextrose, Rohrzucker usw., Stärken, mehrwertige Alkohole, wie zum Beispiel Mannit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Talkum und Farbstoffe in löslicher Form oder als Pigmente geeignet. Die Füllstoffe können teilweise oder vollständig durch Wirkstoffe ersetzt werden. Werden lösliche Füll- bzw. Wirkstoffe verwendet, entsteht eine transparente, glatte Folie, werden unlösliche Füll- bzw. Wirkstoffe verwendet, entsteht eine weiße oder farbige, papierartige Folie.

Erfindungsgemäß können alle in der Human- und Veterinärmedizin verwendeten Wirkstoffe eingesetzt werden. Für die innere Anwendung kommt insbesondere die orale Verabreichung infrage. Unter der äußeren Anwendung sollen insbesondere die topikale Verabreichung auf der Haut und in Körperhöhlungen wie Nase, Ohr, Vagina usw. verstanden werden. Als Wirkstoffe seien

beispielsweise genannt: Gestagene, Östrogene, Gemische aus Gestagenen und Östrogenen, Tranquillizer, Antidiabetika, Sulfonamide, Antibiotika, Trichomonadenmittel, Entzündungshemmer, wie zum Beispiel Corticoide, usw.

Der Arzneimittelwirkstoff kann im Trägermaterial gelöst oder gleichmäßig suspendiert vorliegen. Der Wirkstoffanteil in der Folie kann etwa 0-60 % betragen. Als Einzeldosis (Einheit) werden Flächen geschnitten bzw. perforiert, die Wirkstoffmengen enthalten wie sie üblicherweise auch in Tabletten, Dragees, Salben, Zäpfchen usw. enthalten sind. So kann die Wirkstoffmenge pro Einzeldosis je nach Anwendungsart beliebig hoch sein und zwischen etwa 1 µg und 0,5 g betragen, wobei die untere und obere Dosis leicht unter- oder überschritten werden können. Selbstverständlich können auch wirkstofffreie Träger (Placebos) hergestellt werden.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels in Folienform werden der Wirkstoff und/oder das Trennmittel gelöst bzw. suspendiert, der Folienbildner und gegebenenfalls der Füllstoff eingetragen, gegebenenfalls homogenisiert und die Lösung bzw. Suspension auf einer Folienziehmaschine zu einem Ausstrich ausgezogen. Die durch Trocknung des Ausstrichs erhaltene Folie wird in beliebige Abschnitte (Einheiten) aufgeteilt.

In der Lösung bzw. Suspension wird der Folienbildner in Gewichtsmengen von etwa 6-20 %, der Füllstoff in Gewichtsmengen von etwa

0-30 % und das Trennmittel vorzugsweise in Gewichtsmengen von 0,01-2 % eingesetzt.

Das Lösungs- bzw. Suspensionsmittel ist zu etwa 48-84 % (W/W) enthalten und besteht aus Wasser und/oder einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln. Als organische Lösungsmittel kommen physiologisch verträgliche Lösungsmittel oder solche Lösungsmittel in Betracht, die bei der Trocknung bis auf einen physiologisch unbedenklichen Rest entfernt werden können. Solche Lösungsmittel sind zum Beispiel Äthylalkohol, Isopropanol, Methylenchlorid usw. und ihre Mischungen. Wasser und Äthylalkohol bzw. Gemische aus Wasser und Äthylalkohol werden bevorzugt angewandt.

Die Schichtdicke des nassen Ausstrichs beträgt etwa 0,1 bis 2 mm und die der trockenen Folie etwa 0,05 bis 1 mm, vorzugsweise 0,07 bis 0,3 mm.

Das Verfahren zur Herstellung des Arzneimittels in Folienform in einem Arbeitsgang (kontinuierliches Verfahren) bietet den Vorteil, daß der Wirkstoff homogen und gleichmäßig verteilt in dem Wirkstoffträger vorliegt. Durch die Konzentration des Wirkstoffs im Träger, die Dicke der Folie und die Fläche der Folie kann man die Einzeldosis sehr einfach variieren.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von in Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln löslichen Folienbildern für die Herstellung von Arzneimittelwirkstoffträgern, insbesondere die Verwendung von nichtionogenen, wasserlöslichen Hydroxyalkyläthern der Cellulose, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und/oder Methylhydroxypropylcellulose.



- 6 -  
3

Beispiel 1

Herstellung für 1000 Einheiten

0,25 g	D-Norgestrel
0,05 g	Äthinylöstradiol
	und
0,84 g	Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres
	werden in
95,00 g	Äthylalkohol unter Rühren gelöst, in diese
	Lösung wird eine Pulvermischung aus
16,93 g	Hydroxypropylcellulose und
16,93 g	Cellulose eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienziehgerät zu einem Ausstrichmit einer Schichtdicke von 500 µm ausgezogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

0,25 mg	D-Norgestrel
0,05 mg	Äthinylöstradiol
0,84 mg	Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres
16,93 mg	Hydroxypropylcellulose
<u>16,93 mg</u>	Cellulose
35,00 mg	

- 7 -  
3

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

### B e i s p i e l 2

Herstellung für 1000 Einheiten

1,10	g	Cremophor EL (R)	werden in
152,00	g	Wasser gelöst. In dieser Lösung werden	
0,25	g	mikronisiertes D-Norgestrel und	
0,05	g	mikronisiertes Äthinylöstradiol suspendiert und evtl	
		homogenisiert. In die Suspension werden	
22,10	g	Hydroxypropylcellulose und	
16,50	g	Cellulose eingetragen.	

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folien-  
ziehgerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm  
ausgezogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

0,25	mg	D-Norgestrel
0,05	mg	Äthinylöstradiol
1,10	mg	Cremophor EL (R)
22,10	mg	Hydroxypropylcellulose
<u>16,50</u>	<u>mg</u>	<u>Cellulose</u>
40,00	mg	

- 8 -

9

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

### B e i s p i e l 3

Herstellung für 1000 Einheiten

0,03	g	D-Norgestrel	und
0,84	g	Polyoxyl-40-stearat	werden in
95,00	g	Äthylalkohol	unter Rühren gelöst.
		In diese Lösung wird eine Pulvermischung aus	
16,93	g	Hydroxypropylcellulose	und
17,20	g	Cellulose	eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienziehgerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm ausgezogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

0,03	mg	D-Norgestrel
0,84	mg	Polyoxyl-40-stearat
16,93	mg	Hydroxypropylcellulose
<u>17,20</u>	<u>mg</u>	<u>Cellulose</u>
35,00	mg	

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

- 5 -  
10

Beispiel 4

Herstellung für 1000 Einheiten

- |        |   |  |
|--------|---|--|
| 1,10   | g | Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden in                 |
| 152,00 | g | demineralisiertem Wasser gelöst.                                 |
|        |   | In dieser Lösung werden  |
| 0,03   | g | mikronisiertes D-Norgestrel suspendiert und evtl. homogenisiert. |
|        |   | In die Suspension werden   |
| 22,10  | g | Hydroxypropylcellulose und                                       |
| 16,77  | g | Cellulose eingetragen.   |

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienziehgerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm ausgezogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

- |              |           |  |
|--------------|-----------|--|
| 0,03         | mg        | D-Norgestrel                           |
| 1,10         | mg        | Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres |
| 22,10        | mg        | Hydroxypropylcellulose                 |
| <u>16,77</u> | <u>mg</u> | <u>Cellulose</u>                       |
| 40,00        | mg        |  |

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

- 10 -  
M

B e i s p i e l 5

Herstellung für 1000 Einheiten

0,025 g Fluocortolontrimethylacetat und  
0,183 g Glycerin werden in  
30,000 g Äthylalkohol gelöst.

In diese Lösung werden

7,292 g Hydroxypropylcellulose eingetragen.

Die erhaltene Lösung wird auf einem geeigneten Folienzieh-  
gerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm aus-  
gezogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

0,025 mg Fluocortolontrimethylacetat  
0,183 mg Glycerin  
7,292 mg Hydroxypropylcellulose  
7,500 mg

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 1 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: transparent.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 70 µm.

B e i s p i e l 6

Herstellung für 1000 Einheiten

10,00	g	7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzo-
		diazepin-4-oxid und
0,84	g	Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden in
95,00	g	Äthylalkohol gelöst.
		In diese Lösung wird ein Pulvergemisch aus
16,93	g	Hydroxypropylcellulose und
7,23	g	Cellulose eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienzieh-  
gerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm ausge-  
zogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

10,00	mg	7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzo-
		diazepin-4-oxid
0,84	mg	Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres
16,93	mg	Hydroxypropylcellulose
<u>7,23</u>	<u>mg</u>	<u>Cellulose</u>
35,00	mg	

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: gelb, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

- 12 -

13

Beispiel 7

Herstellung für 1000 Einheiten

1,00 g Norethisteronacetat  
0,03 g Äthinylöstradiol und  
0,84 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden in  
95,00 g Äthylalkohol gelöst.

In diese Lösung wird ein Pulvergemisch aus

16,93 g Hydroxypropylcellulose und  
16,20 g Cellulose eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienzieh-  
gerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500  $\mu\text{m}$  ausge-  
zogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

1,00 mg Norethisteronacetat  
0,03 mg Äthinylöstradiol  
0,84 mg Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres  
16,93 mg Hydroxypropylcellulose  
16,20 mg Cellulose  
35,00 mg

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3  $\text{cm}^2$ .

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170  $\mu\text{m}$ .

- 17 -  
14

Beispiel 8

Herstellung für 1000 Einheiten:

1,00	g	Norethisteronacetat
0,03	g	Äthinylöstradiol und
0,84	g	Propylenglykol werden in einem Gemisch aus
101,60	g	Methylenchlorid und
26,40	g	Äthylalkohol gelöst.

In diese Lösung wird ein Pulvergemisch aus

8,47	g	Hydroxypropylcellulose
8,47	g	Hydroxyäthylcellulose und
16,19	g	Cellulose eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienziehgerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500  $\mu\text{m}$  ausgezogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

1,00	mg	Norethisteronacetat
0,03	mg	Äthinylöstradiol
0,84	mg	Propylenglykol
8,47	mg	Hydroxypropylcellulose
8,47	mg	Hydroxyäthylcellulose
<u>16,19</u>	<u>mg</u>	<u>Cellulose</u>
35,00	mg	

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3  $\text{cm}^2$ .

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170  $\mu\text{m}$ .



- 14 -  
A

Beispiel 9

Herstellung für 1000 Einheiten:

1,00 g Norethisteronacetat  
0,03 g Äthinylöstradiol und  
0,84 g Polyoxyäthylpolyoxypropylenpolymeres werden in  
einem Gemisch aus  
101,60 g Methylenchlorid und  
25,40 g Äthylalkohol gelöst.

In diese Lösung wird ein Pulvergemisch aus

16,93 g Hydroxyäthylcellulose und  
16,20 g Stärke eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienzieh-  
gerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500  $\mu\text{m}$  ausge-  
zogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

1,00 mg Norethisteronacetat  
0,03 mg Äthinylöstradiol  
0,84 mg Polyoxyäthylpolyoxypropylenpolymeres  
16,93 mg Hydroxyäthylcellulose und  
16,20 mg Stärke  
35,00 mg

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3  $\text{cm}^2$ .

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170  $\mu\text{m}$ .

Beispiel 10.

Herstellung für 1000 Einheiten:

1,00	g	Norethisteronacetat
0,03	g	Äthinylöstradiol und
0,84	g	Polyoxyl-40-stearat werden in
95,00	g	Äthylalkohol gelöst.

In diese Lösung wird ein Pulvergemisch aus

16,93	g	Hydroxypropylcellulose
8,10	g	Lactose und
8,10	g	Maisstärke eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienziehgerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm ausgezogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

1,00	mg	Norethisteronacetat
0,03	mg	Äthinylöstradiol
0,84	mg	Polyoxyl-40-stearat
16,93	mg	Hydroxypropylcellulose
8,10	mg	Lactose
<u>8,10</u>	<u>mg</u>	<u>Maisstärke</u>
35,00	mg	

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

B e i s p i e l 11

Herstellung für 1000 Einheiten:

- 25,0 g 5-Morpholinomethyl-3-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl)-  
methylamino-2-oxazolidinon • HCl werden in  
2,1 g Cremophor EL (R) gelöst in  
152,0 g Alkohol und Wasser 1 x 1 suspendiert. In diese  
Suspension werden  
42,3 g Methylhydroxypropylcellulose und  
18,1 g Cellulose eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienzieh-  
gerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm ausge-  
zogen und getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

- 25,0 mg 5-Morpholinomethyl-3-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl)  
methylamino-2-oxazolidinon • HCl  
2,1 mg Cremophor EL (R)  
42,3 mg Methylhydroxypropylcellulose  
18,1 mg Cellulose  
87,5 mg

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 8 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: hellgelb, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

- 17 -  
18

Beispiel 12

Herstellung für 1000 Einheiten:

- 4,0 g Glisoxepid in mikronisierter Form werden in
- 0,9 g Polyoxyl-40-stearat gelöst in
- 152,0 g Wasser suspendiert und eventuell homogenisiert.
- In die Suspension werden
- 15,0 g Hydroxyäthylcellulose und
- 15,1 g Calciumcarbonat eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienzie-  
gerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm aus-  
gezogen und getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

- 4,00 mg Glisoxepid
- 0,90 mg Polyoxyl-40-stearat
- 15,00 mg Hydroxyäthylcellulose
- 15,10 mg Calciumcarbonat
- 35,00 mg

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

- 19 -  
19

B e i s p i e l 13

Herstellung für 1000 Einheiten:

0,030 g D-Norgestrel werden in  
40,000 g Methylenchlorid und  
55,000 g Äthanol gelöst.

In diese Lösung werden

0,840 g Silikonöl  
6,930 g Methylcellulose und  
10,000 g Poly-N-vinylpyrrolidon und  
17,200 g Stärke eingetragen, eventuell homogenisiert.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienzieh-  
gerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm ausge-  
zogen und getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

0,030 mg D-Norgestrel  
0,840 mg Silikonöl  
6,930 mg Methylcellulose  
10,000 mg Poly-N-vinylpyrrolidon  
17,200 mg Stärke  
35,000 mg

Eine Einheit entspricht einer Fläche von ca. 3 cm<sup>2</sup>.

Aussehen der Folie: weiß, papierartig.

Die trockene Folie hat eine Dicke von ca. 170 µm.

Beispiel 14

Herstellung für 1000 Einheiten

- 0,84 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres  
werden in  
95,00 g Äthylalkohol unter Rühren gelöst, in diese  
Lösung wird eine Pulvermischung aus  
17,08 g Hydroxypropylcellulose und  
17,08 g Cellulose eingetragen.

Die erhaltene Suspension wird auf einem geeigneten Folienzieh-  
gerät zu einem Ausstrich mit einer Schichtdicke von 500 µm ausge-  
zogen und anschließend getrocknet.

Zusammensetzung für eine Einheit:

- 0,84 mg Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres  
17,08 mg Hydroxypropylcellulose  
17,08 mg Cellulose  
35,00 mg

~~-20-~~  
91  
P a t e n t a n s p r ü c h e

- ①.) Arzneimittelstoffträger in Folienform mit inkorporiertem Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er in Wasser oder organischen Lösungsmitteln lösliche Folienbildner enthält.
- 2.) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Folienbildner in Wasser und in organischen Lösungsmitteln löslich sind.
- 3.) Arzneimittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß nichtionogene, wasserlösliche Hydroxyalkyläther der Cellulose als Folienbildner verwendet werden.
- 4.) Arzneimittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Hydroxypropylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und/oder Methylhydroxypropylcellulose als Folienbildner verwendet werden.
- 5.) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffanteil in der Folie etwa 0-60 % beträgt.
- 6.) Arzneimittel nach Anspruch 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneimittelwirkstoff im Trägermaterial gelöst oder gleichmäßig suspendiert ist.

- 7.) Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels in Folienform, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff und/oder das Trennmittel löst bzw. suspendiert, einen Folienbildner und gegebenenfalls einen Füllstoff einträgt, gegebenenfalls homogenisiert, die Lösung bzw. Suspension auf einer Folienziehmaschine zu einem Ausstrich auszieht und die durch Trocknung des Ausstrichs erhaltene Folie in beliebige Abschnitte (Einheit) aufteilt.
- 8.) Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man den Folienbildner in Mengen von etwa 6-20 %, den Füllstoff in Mengen von etwa 0-30 % und das Trennmittel vorzugsweise in Mengen von 0,01-2 % einsetzt.
- 9.) Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungs- bzw. Suspensionsmittel Wasser und/oder ein organisches Lösungsmittel verwendet.
- 10.) Verfahren nach Anspruch 7 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- bzw. Suspensionsmittel zu etwa 48-84 % enthalten ist.
- 11.) Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke des Ausstrichs etwa 0,1-2 mm beträgt und die der trockenen Folie etwa 0,05-1 mm beträgt.



- 24 -

23

- 12.) Verwendung von in Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln löslichen Folienbildnern für die Herstellung von Arzneimittelwirkstoffträgern.
- 13.) Verwendung nach Anspruch 12 von nichtionogenen, wasserlöslichen Hydroxyalkyläthern der Cellulose.
- 14.) Verwendung nach Anspruch 12 von Hydroxypropylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und/oder Methylhydroxypropylcellulose.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**